

Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit bei Komplexverbindungen

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HENRI REY-BELLET

aus Val d'Iliez (Wallis)

BASEL

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1957

Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit bei Komplexverbindungen

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HENRI REY-BELLET

aus Val d'Illiez (Wallis)



BASEL
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1957

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. H. Erlenmeyer und Dr. T. Reichstein.

Basel, den 12. Juni 1956.

E. Wenk
Dekan.

Herrn *Henri Réy-Bellet* wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 12. Juni 1956 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 12. Juni 1956 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

„*Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit
bei Komplexverbindungen*“

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Anstalt für anorgan. Chemie der Universität Basel
2. in der Universitätsbibliothek Basel
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern,

Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit bei Komplexverbindungen.

In einer Reihe von früheren Mitteilungen wurde das Problem der Ähnlichkeit in der Chemie erörtert, insbesondere im Hinblick auf ein antagonistisches, bzw. vergleichbares biologisches Verhalten solcher vom Standpunkt der Strukturchemie als ähnlich zu betrachtenden Verbindungen.

In den ersten Vorstellungen wurde ein Vergleich der durch die kristallchemische Isomorphie-Beziehung gegebenen Ähnlichkeit mit der durch biologische Versuche zu ermittelnden Ähnlichkeit als Arbeitshypothese benutzt²⁾, wobei insbesondere von den mit der Antigen- bzw. Hapten-Antikörperreaktion gegebenen Möglichkeiten – in der Präzipitatreaktion ein vergleichbares Verhalten³⁾ und in der Hemmungsreaktion ein antagonistisches Verhalten zu prüfen – Gebrauch gemacht wurde.

Da aber einerseits die Isomorphie-Beziehung nur aus experimentellen Untersuchungen abzuleiten war, und da sich andererseits gezeigt hat, dass die Isomorphie-Beziehung besonders häufig bei isosteren Verbindungen zu beobachten ist⁴⁾, wurde diese letztere Verwandtschaftsbeziehung, die zumeist allein aus den Formeln abzuleiten ist, weiter verfolgt⁵⁾.

Zahlreiche Beobachtungen verschiedener Autoren haben gezeigt, dass innerhalb solcher isosteren Verbindungsreihen besonders häufig biologische Ähnlichkeitsbeziehungen, wie sie z.B. auch im antagonistischen Verhalten experimentell zu erfassen sind, auftreten⁶⁾.

²⁾ H. Erlenmeyer & E. Berger, *Bioch. Z.* **252**, 22 (1932); **255**, 429 (1932); **262**, 196 (1933); H. Erlenmeyer, E. Berger & M. Leo, *Helv.* **16**, 733 (1933).

³⁾ D. W. Woolley, *A Study of Antimetabolites*, N.Y.-London 1952, S. 4.

⁴⁾ H. G. Grimm, M. Günther & H. Tittus, *Z. physik. Ch. (B)* **14**, 169 (1931); H. Erlenmeyer & H. v. Meyenburg, *Helv.* **21**, 108 (1938).

⁵⁾ H. Erlenmeyer, *Les composées isostères et le problème de la ressemblance en chimie*, *Bl. soc. chim. biol.* **30**, 792 (1948).

⁶⁾ Vgl. A. Burger, *Medicinal Chemistry*, N.Y. 1951, S. 36 und 660; D. W. Woolley, l. c.; H. L. Friedman, *Influence of isosteric replacements upon biological activity*, First Symposium on Chemical-Biological Correlation, National Acad. of Sci., Washington 1951, S. 295; Data presented at the Section on Microbiological Deterioration of the Gordon Research Conferences, New Hampton, New Hampshire, 1953.

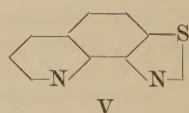
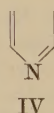
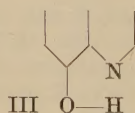
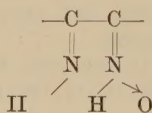
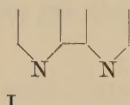
Derartige Untersuchungen haben aber auch gezeigt, dass solche biologische Ähnlichkeitsbeziehungen weit über die Bereiche hinaus bestehen, die, wie in den Fällen von Isomorphie und Mischkristallbildung, durch eine dreidimensionale Struktur analogie zu deuten sind. Die Ähnlichkeit in nur zwei Dimensionen, die sich z. B. im orientierten Aufwachsen auf kristallisierten Unterlagen auswirkt¹⁾, wurde daher für die Erfassung dieser umfassenderen Ähnlichkeitsbeziehung herangezogen.

Ein besonderer strukturchemischer Bereich solcher Ähnlichkeitsbeziehungen kann nunmehr abgeleitet werden aus einer neuen Arbeitshypothese²⁾ über den Wirkungsmechanismus von Verbindungen, die einmal zur Ausbildung von Metallchelaten befähigt sind und die sodann in ihrer biologischen Aktivität durch Metallionen verstärkt bzw. erst in Gegenwart von Metallionen wirksam werden. Als charakteristisch wird in dieser Hypothese angenommen, dass solche biologisch wirksame Verbindungen in die Koordinationssphäre der Metallionen in Fermentsystemen eintreten können, und zwar an Koordinationsstellen, wo im normalen Stoffwechsel eine „ähnliche“ Substrat-Molekel eingelagert werden würde.

Die Ähnlichkeit, die demnach zwischen Substrat und Antagonist in solchen Fällen bestehen muss, damit eine Wirkung auftritt, lässt sich als Koordinationsähnlichkeit verstehen. Es wird durch diese Formulierung die Beziehung, die sich zwischen den als Substrat-Partikel zu bezeichnenden Verbindungen und solchen, die sich als strukturähnlich formulieren lassen, chemisch etwas schärfer fassbar.

Über die Struktur faktoren, die für eine derart formulierte Koordinationsähnlichkeit verantwortlich sind, ist noch sehr wenig bekannt³⁾, und es ist auch das experimentelle Material, das für solche Vergleiche beansprucht werden könnte, einmal nicht sehr umfangreich und betrifft sodann vorwiegend Vergleiche von Festkörpern, womit nur Hinweise für die hier interessierende Koordinationsähnlichkeit zu gewinnen sind.

Wir selbst haben früher einige in diesem Sinne vergleichende Untersuchungen mit den zur Komplexbildung befähigten Strukturen I–IV durchgeführt.



¹⁾ H. Erlenmeyer & Marcel Müller, *Helv.* **32**, 17 (1949); D. W. Woolley, l. c., S. 116; H. Seifert, *Fortschr. Mineral., Krist., Petrogr.* **19**, 103 (1935); **20**, 324 (1936); **21**, 185 (1937); A. Neuhaus, *Z. angew. Ch.* **54**, 527 (1941); *Z. Kristall.* **105**, 161 (1943); *Die Chemie* **57**, 33 (1944).

²⁾ H. Erlenmeyer, J. Bäumler & W. Roth, *Helv.* **36**, 941 (1953).

³⁾ Siehe z. B. F. Feigl, *Chemistry of Specific, Selective and Sensitive Reactions*, N.Y. 1949.

Hierbei fanden wir, dass mit der Gruppe I, die im Dipyridyl und Phenantrolin mit Fe^{2+} zu Durchdringungskomplexen von der Formel $[\text{Fe}(\text{AA})_3]\text{X}_2$ führt, im 2,2'-Dithiazolyl, 4,4'-Dithiazolyl und im „Chinthiazol“ (V) hingegen nur Verbindungen vom Typus $[\text{Fe}(\text{AA})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Br}_2$ zu erhalten sind¹⁾. Mit 4,4'-Dithiazolyl und mit Ni^{2+} , Cu^{2+} und Pt^{2+} wurden einerseits z. T. die den 2,2'-Dipyridyl-Komplexen entsprechenden Ammin-Komplexe (Tab. 1) erhalten²⁾, während andererseits bei einigen anderen Komplexsalzen dieser Reihe Abweichungen in der Zusammensetzung der Festkörper ermittelt wurden.

Tabelle 1.

$[\text{Ni}(\text{AA})_3]\text{Cl}_2, 6\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	AA = 2,2'-Dipyridyl
$[\text{CuAA}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4$	bzw. 4,4'-Dithiazolyl
$[\text{Pt}(\text{AA})_2]\text{Cl}_2$	

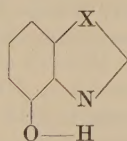
Die Gruppe II, die im Diacetyldioxim und im 2-Acetylpyridinoxim mit Metallionen reagiert, ergab auch im 2-Acetylthiazoloxim³⁾ und im 4-Acetylthiazoloxim⁴⁾ einige vergleichbare Komplexbildungsreaktionen⁵⁾ (Tab. 2).

Tabelle 2.

Farbreaktionen mit den Oximen des 2- und 4-Acetylthiazols in ammoniakalischer Lösung.

	2-Acetylthiazol-oxim		4-Acetylthiazol-oxim	
	Farbe	Erfassungsgrenze ⁶⁾	Farbe	Erfassungsgrenze
Fe^{2+} . . .	rot	0,03 $[\text{A}]^{0,05}$	gelb	—
Cu^{2+} . . .	gelbgrün	0,25 $[\text{A}]^{0,05}$	grün	0,5 $[\text{A}]^{0,005}$
Co^{2+} . . .	gelbbraun	0,15 $[\text{A}]^{0,005}$	gelbbraun	0,25 $[\text{A}]^{0,005}$

Die Gruppierung III wurde in den Verbindungen VI–X untersucht, wobei in der Komplexbildung und auch im bakteriostatischen Verhalten qualitative Ähnlichkeiten ermittelt wurden⁷⁾.



- VI X = CH=CH
 VII X = N=CH
 VIII X = O
 IX X = S
 X X = NH

¹⁾ H. Erlenmeyer & H. Ueberwasser, *Helv.* **23**, 1268 (1940).

²⁾ H. Erlenmeyer & E. H. Schmid, *Helv.* **24**, 869 (1941).

³⁾ H. Erlenmeyer & H. Ueberwasser, *Helv.* **23**, 197 (1940).

⁴⁾ H. Erlenmeyer, O. Weber, P. Schmidt, G. Küng, *Chr. Zinsstag & B. Prijs*, *Helv.* **31**, 1142 (1948).

⁵⁾ Die analytischen Versuche wurden von Herrn Dr. G. Küng ausgeführt. Vgl. Diss. G. Küng, Basel 1948.

⁶⁾ Vgl. Tabellen der Reagenzien für anorganische Analyse, Leipzig 1938, S. XVIII.

⁷⁾ E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer, *Helv.* **35**, 1736 (1952); vgl. auch H. Erlenmeyer, H. Ueberwasser & H. M. Weber, *Helv.* **21**, 709 (1938); H. Erlenmeyer & H. Ueberwasser, *Helv.* **21**, 1695 (1938); H. Erlenmeyer & E. H. Schmid, *Helv.* **24**, 1159 (1941); L. A. Binswanger, H. Erlenmeyer, E. Sorkin & E. Suter, *Helv.* **31**, 1975 (1948).

In weiteren Untersuchungen kam die Gruppe IV im Pyridin und Thiazol zum Vergleich, wobei in vielen Fällen die beiden Verbindungen komplexchemisch als ähnlich befunden wurden¹⁾.

Eine Systematik der für das vorliegende Problem so wichtigen Komplexe, die sich in Lösung und besonders an Grenzflächen auszubilden vermögen, ist bisher nur wenig entwickelt worden²⁾. Dass insbesondere die Zahl der möglichen Grenzflächenkomplexe, d.h. von Komplexen, bei denen ein Teil der Koordinationsstellen durch Gitterpartikel eines Festkörpers besetzt ist, während die an den restlichen Stellen koordinierten Partikel mit der angrenzenden Gasphase bzw. Lösung im Gleichgewicht stehen, sehr gross ist, kann aus zahlreichen Beobachtungen, z.B. über das orientierte Aufwachsen, bei dem wohl solche Grenzflächenkomplexe die Orientierung vermitteln, abgeleitet werden³⁾. In Flotationsversuchen haben wir die analytischen Besonderheiten der Gruppe III im Oxin und im 4-Oxy-benzthiazol wiedergefunden, was wohl auf entsprechende Grenzflächenkomplexe zurückzuführen ist⁴⁾. Ein SiO_2 -Oxin-Grenzflächenkomplex dürfte für das Verhalten von SiO_2 bei Flotationsversuchen mit Oxin als Sammler verantwortlich zu machen sein⁵⁾.

Bei den zur Bildung solcher Metallkomplexe führenden Reaktionen kann nach *Lewis* das Metallion als saure und die komplex gebundene Verbindung als basische Partikel aufgefasst werden. Es kann als gesichert gelten, dass auch Verbindungen, die nicht die klassischen basischen Gruppen enthalten und die nicht durch eine Basizitätskonstante zu charakterisieren sind, Koordinationsstellen eines Metallions besetzen können⁶⁾.

In der vorliegenden Mitteilung soll ein Beitrag zur Frage der komplexchemischen Ähnlichkeit von Benzol und Thiophen gegeben werden, Verbindungen, von denen zahlreiche Derivate sich in biologischen Versuchen als ähnlich erwiesen haben⁷⁾. Benzol bildet ebenso wie Thiophen mit $\text{Ni}(\text{CN})_2$ in Gegenwart von NH_3 Komplexe⁸⁾ von der Formel XI bzw. XII.

¹⁾ H. Erlenmeyer & E. H. Schmid, *Helv.* **24**, 869 (1941).

²⁾ G. Schwarzenbach, *Z. angew. Ch.* **62**, 218 (1950); J. Bjerrum, *Metal Ammine Formation in Aqueous Solution*, Copenhagen 1941.

³⁾ Siehe H. Seijfert, *Z. Elektroch.* **56**, 331 (1952); J. Willems, *Z. Elektroch.* **56**, 345 (1952).

⁴⁾ H. Erlenmeyer, J. v. Steiger & W. Theilheimer, *Helv.* **25**, 511 (1942); W. Theilheimer & H. Erlenmeyer, *Helv.* **27**, 1313 (1944).

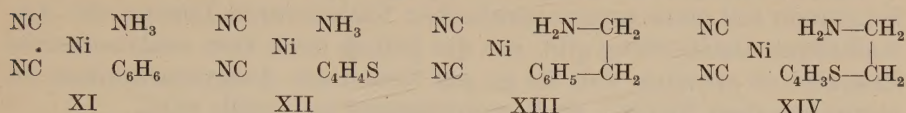
⁵⁾ H. Erlenmeyer, J. v. Steiger & W. Theilheimer, *Helv.* **25**, 513 (1942).

⁶⁾ Siehe S. Winstein & H. J. Lucas, *Am. Soc.* **60**, 836 (1938); G. Illuminati & R. E. Rundle, *Am. Soc.* **71**, 3575 (1949); R. E. Rundle & J. H. Sturdivant, *Am. Soc.* **69**, 1564 (1947).

⁷⁾ A. Burger, l. c.; H. L. Friedman, l. c.

⁸⁾ K. A. Hofmann & F. Küspert, *Z. anorg. Ch.* **15**, 204 (1897); K. A. Hofmann & F. Höchtilen, *B.* **36**, 1149 (1903); K. A. Hofmann & H. Arnoldi, *B.* **39**, 339 (1906).

Die Kristallstruktur der Benzol-Verbindung XI ist von *J. H. Rayner & H. M. Powell*¹⁾ aufgeklärt worden, und es hat sich gezeigt, dass keine direkte Ni–C₆H₆-Bindung im Festkörper festzustellen ist. Die Verhältnisse in der Lösung sind noch nicht untersucht worden.



Dass Benzol auch in wässrigen Lösungen mit Metallionen Komplexe bilden kann, geht aus den Untersuchungen von *L. D. Andrews & R. M. Keefer*²⁾ über die Benzol-Silber-Komplexe hervor. *R. E. Rundle & J. H. Goring*³⁾ haben weiterhin auch den aus solchen Lösungen zu gewinnenden Festkörper AgClO₄·C₆H₆ untersucht und dessen Kristallstruktur ermittelt.

Von *E. Hertel*⁴⁾ ist sodann eine Komplex-Verbindung des Ni(CN)₂ mit β-Phenyläthylamin (XIII) beschrieben worden. Die Kristallstruktur dieser Verbindung ist noch nicht bekannt, so dass es ungewiss ist, ob die Komplexe XI und XIII als „ähnlich“ bezeichnet werden können.

Da es von Interesse ist, zu erfahren, ob die grosse Gruppe der biologisch aktiven Phenyläthylaminderivate⁵⁾ in diesem Sinne durch ein bestimmtes Komplexbildungsvermögen zu charakterisieren ist, haben wir – um Material für kristallchemische Untersuchungen zu gewinnen – präparative Untersuchungen in diesem Zusammenhang durchgeführt.

Wir erhielten so aus β-(2-Thienyl)-äthylamin, dargestellt nach *R. T. Gilsdorf & F. F. Nord*⁶⁾, den Komplex XIV mit Ni(CN)₂ nach folgender Vorschrift:

Zu einer wässrigen Lösung des Hydrochlorids von β-(2-Thienyl)-äthylamin gibt man langsam unter Schütteln eine äquivalente Menge ammoniakalischer Ni(CN)₂-Lösung, dargestellt nach *K. A. Hofmann & F. Höchtilen*⁷⁾. Nach einiger Zeit beginnt sich ein violetter Niederschlag abzuscheiden. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur dekantiert man ab, wäscht die Kristalle zuerst durch Dekantieren mit 3-n. NH₃, saugt ab, wäscht erneut mit 3-n. NH₃ und dann mit Wasser, Alkohol und Äther und trocknet bei Atmosphärendruck über KOH. Man erhält so ein hellviolett mikrokrystallines Präparat.

5,408 mg Subst. gaben 8,10 mg CO₂ und 1,99 mg H₂O

4,410 mg Subst. gaben 0,685 cm³ N₂ (23°; 748 mm)

C₈H₉N₃SNi Ber. C 40,38 H 3,81 N 17,66 Ni 24,66%

Gef. „ 40,88 „ 4,12 „ 17,63 „ 24,9 %

Der Ni-Gehalt der Verbindung wurde nach Abrauchen mit konz. HNO₃, Lösen in HCl und Neutralisieren mit NaOH mit Hilfe von Komplexon I nach *Schwarzenbach*⁸⁾ bestimmt.

¹⁾ Soc. **1952**, 319.

³⁾ Am. Soc. **72**, 5337 (1950).

²⁾ Am. Soc. **71**, 3644 (1949).

⁴⁾ Z. anorg. Ch. **178**, 202 (1929).

⁵⁾ Phenylalkylamine und Oxyphenylalkylamine, in *M. Guggenheim*, Die biogenen Amine, 4. Aufl., Basel 1951, S. 512.

⁶⁾ J. Org. Chem. **15**, 807 (1950).

⁷⁾ B. **36**, 1149 (1903).

⁸⁾ *G. Schwarzenbach & W. Biedermann*, Helv. **31**, 331 (1948).

Damit ist auch der dem Thiophenkomplex XII entsprechende Thienyl-äthylamin-Komplex nunmehr als Festkörper gewonnen worden.

Bei weiteren Versuchen fanden wir, dass auch β -Phenyl- β -oxy-äthylamin mit einer ammoniakalischen Nickelcyanid-Lösung eine kristallisierte Abscheidung gibt, aus der jedoch noch kein analysenreines Präparat zu erhalten war. Es ist auf Grund der Analysenresultate zu vermuten, dass $\text{Ni}(\text{CN})_2$ als Verunreinigung mitgefällt wird.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Es wird das Problem der Ähnlichkeit bei Komplexverbindungen erörtert und die aus $\text{Ni}(\text{CN})_2$ und β -(2-Thienyl)-äthylamin zu gewinnende Verbindung beschrieben.

Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit bei Komplexverbindungen. II¹⁾.

Die Fähigkeit von Metallionen, organische Verbindungen, die keine typische Chelatgruppierung aufweisen, auch in Lösung komplex zu binden, ist mehrfach untersucht worden³⁾.

In einer früheren Mitteilung berichteten wir über die Darstellung einer kristallisierten Verbindung I aus Nickeleyanid und β -(2-Thienyl)-äthylamin, die komplexchemisch als ähnlich mit den Verbindungen II⁴⁾ bzw. III bezeichnet werden kann.

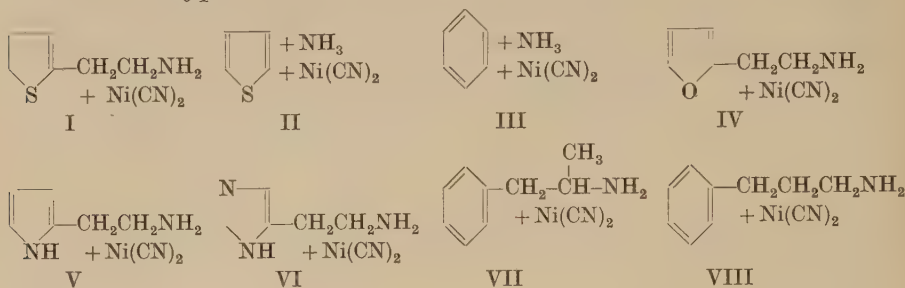
Im folgenden berichten wir über präparative Untersuchungen, die unternommen wurden, um zu prüfen, inwieweit komplexchemisch „ähnliche“ Verbindungen mit anderen Arylalkylaminen sich herstellen lassen.

¹⁾ I: *H. Erlenmeyer & H. Rey-Bellet*, *Helv.* **37**, 234 (1954).

³⁾ *Z. B. G. D. Halpern*, *Bull. Acad. Sci. URSS.* **1937**, 435; *Chem. Abstr.* **31**, 7350 (1937).

⁴⁾ Verschiedene Analysen dieser unbeständigen Verbindung zeigten, dass sie eher der Formel II entspricht als der von *K. A. Hofmann & H. Arnoldi*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **39**, 339 (1906), angegebenen Formel $3 \text{ Ni(CN)}_2, 3 \text{ NH}_3, \text{ C}_4\text{H}_4\text{S}$.

Aus β -(2-Furyl)-äthylamin und $\text{Ni}(\text{CN})_2$ lässt sich, wie wir fanden, die Verbindung IV gewinnen. Ebenso ergibt β -(2-Pyrryl)-äthylamin die entsprechende Verbindung V. Auch mit dem zu dieser Gruppe gehörenden Histamin konnte die Verbindung VI vom gleichen Formeltypus erhalten werden.



Zur Überprüfung der Frage, in welchem Umfang auch noch bei substituierten Phenyl-äthylamin-Verbindungen das gleiche komplex-chemische Verhalten zu beobachten ist, brachten wir α -Methyl- β -phenyl-äthylamin mit $\text{Ni}(\text{CN})_2$ zur Reaktion. Es wurde eine Verbindung erhalten, VII, die gleichfalls diesem Typus zuzuordnen ist.

Dass diese Komplexbildung nicht nur auf Äthylamin-Derivate beschränkt ist, zeigte sich bei Verwendung des γ -Phenylpropylamins. Diese Verbindung ergibt mit Ni-Cyanid den Komplex VIII, der sich als besonders beständig gegen wässriges NH_3 erwies.

Experimenteller Teil.

Herstellung der Komplexe. Zu 2 g $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in 8 cm³ Wasser gibt man nacheinander 1 g KCN in 4 cm³ Wasser, 8 cm³ konz. Ammoniak und 4 cm³ Wasser. Man lässt $\frac{1}{2}$ Std. bei 0° stehen und filtriert über Glaswolle. Diese ammoniakalische Nickelcyanidlösung tropft man langsam unter Schütteln zu einer äquivalenten wässrigen Lösung eines Salzes der Amin-Komponente. Wenn eine Fällung nicht sofort erfolgt, lässt man bei Zimmertemperatur stehen. Der Kolben muss hierbei gut geschlossen sein, sonst entweicht Ammoniak und es wird der später ausfallende Komplex durch $\text{Ni}(\text{CN})_2$ verunreinigt.

β -(2-Furyl)-äthylamin, $\text{Ni}(\text{CN})_2$ (IV). Das Amin wurde nach A. Windaus & O. Dalmer¹⁾ durch Erhitzen von β -(2-Furyl)-äthyl-carbaminsäure-methylester mit CaO dargestellt. Man lässt 12 cm³ der Nickelcyanidlösung mit 0,5 g des Amincarbamins in 4 cm³ Wasser reagieren. Der sofort ausfallende Komplex wird abfiltriert, mit 0,5-n. Ammoniak, Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und über KOH bei Atmosphärendruck getrocknet. Hellviolettes, mikrokristallines Pulver, das sich bei Zugabe von 3-n. Ammoniak allmählich löst.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{ON}_3\text{Ni}$	Ber. C 43,31	H 4,09	N 18,94%
	Gef. „ 42,32	„ 4,17	„ 19,68; 19,43%

β -(2-Pyrryl)-äthylamin, $\text{Ni}(\text{CN})_2$ (V). Das Amin wurde nach W. Herz²⁾ durch Reduktion des Pyrrolacetonitrils mit LiAlH_4 hergestellt. Pikrat Smp. 154–155°,

¹⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **53**, 2306 (1920).

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **75**, 483 (1953).

Carbaminat (noch nicht beschrieben) Smp. 100–102° (aus Alkohol-Äther). Beim Zutropfen von 12 cm³ der Nickelcyanidlösung zu 0,5 g Amincarbaminat in 4 cm³ Wasser entsteht kein Niederschlag. Erst nach ca. 6 Std. beginnt sich langsam eine Fällung abzuscheiden. Nach 48 Std. filtriert man, wäscht und trocknet wie oben. Schöne, glänzende, violette Kristalle, die durch 3-n. Ammoniak sehr langsam gelöst werden.

$C_8H_{10}N_4Ni$	Ber. C 43,50	H 4,56	N 25,37%
	Gef. „ 43,12; 43,15	„ 4,60; 4,83	„ 25,99; 26,23%

Histamin, $Ni(CN)_2$ (VI): Zu 2 g Histamin-dihydrochlorid in 8 cm³ Wasser gibt man 36 cm³ der ammoniakalischen Nickelcyanidlösung. Farbumschlag von Violett nach Purpurrot. Nach 1 Std. beginnt die Abscheidung von violetten Kristallen. Man filtriert ab, wäscht mit 3-n. Ammoniak, Wasser, Alkohol und Äther und trocknet über KOH bei 14 mm. Der Komplex wird durch konz. Ammoniak auch in der Wärme nicht gelöst.

$C_7H_9N_5Ni$	Ber. C 37,89	H 4,09	N 31,57%
	Gef. „ 37,65	„ 4,35	„ 31,87%

1-Phenyl-2-aminopropan, $Ni(CN)_2$ (VII). Das Amin wurde nach *Q. Min-goia*¹⁾ aus Phenylaceton und Formamid synthetisiert. Bei Zugabe von 0,7 g des Aminsulfats in 8 cm³ Wasser zu 12 cm³ der Nickelcyanidlösung beginnt sofort die Abscheidung des Komplexes. Nach 4 Std. wird filtriert, mit 0,5-n. Ammoniak, Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und bei 14 mm über KOH getrocknet. Ausbeute ca. 10%. Hellviolett, mikrokristallines Pulver; wird durch 3-n. Ammoniak gelöst.

$C_{11}H_{13}N_3Ni$	Ber. C 53,72	H 5,33	N 17,09%
	Gef. „ 53,48; 53,30	„ 5,36; 5,37	„ 17,20%

γ -Phenylpropylamin, $Ni(CN)_2$ (VIII). Das Amin wurde durch *Hoffman*'schen Abbau des γ -Phenylbutylamid bereitet. Man löst 4,3 cm³ Brom und 17 g NaOH in 140 cm³ Wasser; zu dieser auf 0° abgekühlten Lösung gibt man portionsweise unter Rühren 11,5 g Amid. Man rührt weiter bis zur vollständigen Lösung und erwärmt dann 15 Min. auf dem Wasserbad. Das Amin scheidet sich als Öl ab. Man extrahiert mit Äther, trocknet mit KOH und destilliert unter Ausschluss von CO₂. Sdp. 113–115°/14 mm. Ausbeute 6,95 g (72%). Hydrochlorid Smp. 218°²⁾, Pikrat Smp. 152°³⁾.

Man gibt 48 cm³ der ammoniakalischen Nickelcyanidlösung zu 2,5 g des Aminhydrochlorids in 8 cm³ Wasser. Der Komplex fällt sofort aus. Er wird filtriert und mit 3-n. Ammoniak, Wasser, Alkohol und Äther gewaschen; Trocknen über KOH bei Atmosphärendruck. Hellviolett, mikrokristallines Pulver; wird durch 6-n. Ammoniak nicht gelöst.

$C_{11}H_{13}N_3Ni$	Ber. C 53,72	H 5,33	N 17,09%
	Gef. „ 53,60	„ 5,45	„ 17,43%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. *H. Gysel*).

Zusammenfassung.

Es werden beschrieben die Synthesen der Nickelcyanid-Komplexe vom Typus $Ni(CN)_2 \cdot R-NH_2$ mit den folgenden $R-NH_2$ -Komponenten: β -(2-Furyl)-äthylamin, β -(2-Pyrryl)-äthylamin, Histamin, α -Methyl- β -phenyl-äthylamin, γ -Phenyl-propylamin.

¹⁾ Ann. Chim. applicata **30**, 187 (1940).

²⁾ *J. Tafel*, Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, 1857 (1889).

³⁾ *S. Gabriel & G. Eschenbach*, Ber. deutsch. chem. Ges. **30**, 1128 (1897).

Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit bei Komplexverbindungen III

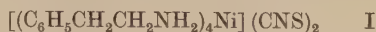
In früheren Mitteilungen¹⁾ wurde gezeigt, dass in der von *E. Hertel*²⁾ beschriebenen Komplexverbindung des $\text{Ni}(\text{CN})_2$ mit β -Phenyläthylamin sich das letztere durch β -(2-Thienyl)-äthylamin, β -(2-Furyl)-äthylamin, β -(2-Pyrryl)-äthylamin und Histamin sowie auch durch α -Methyl- β -phenyläthylamin und γ -Phenylpropylamin ersetzen lässt.

Um die Spezifität dieser Komplexverbindungsreaktion, die zu Verbindungen des Typus $\text{Ni}(\text{CN})_2, \text{R}-\text{NH}_2$ führt, weiter abzugrenzen, überprüften wir das Verhalten einer Reihe von ähnlichen Aminen gegenüber Nickelcyanid. Es zeigte sich, dass auch δ -Phenylbutylamin, ε -Phenylamylamin und ζ -Phenylhexylamin mit $\text{Ni}(\text{CN})_2$ Komplexe des gleichen Typus ergeben. Hingegen erhielt man bei entsprechender Arbeitsweise, d.h. beim Zusammengeben wässriger Lösungen von ammoniakalischem Nickelcyanid und Aminsatz, mit *m*-Phenylen- β, β' -diäthylamin keinen Niederschlag.

¹⁾ *H. Erlenmeyer & H. Rey-Bellet*, *Helv.* **37**, 234 (1954); **38**, 533 (1955).

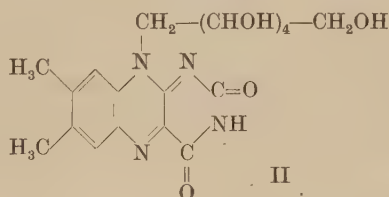
²⁾ *Z. anorg. allg. Chem.* **178**, 202 (1929).

Bei Variation des Anions konnte kein Komplex des Typus NiX_2 , RNH_2 isoliert werden. Aus Nickelrhodanid und β -Phenyläthylamin wurde der Tetramminkomplex I erhalten, eine Beobachtung, die zeigt, dass der Bildungsbereich von Festkörpern des Typus $\text{Ni(X)}_2\text{,RNH}_2$ beschränkt ist.

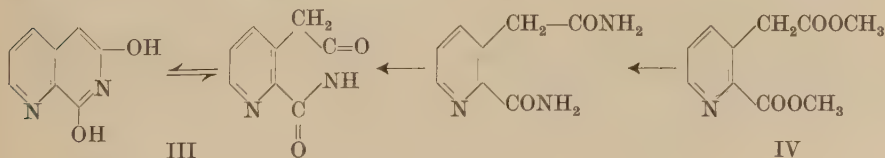


δ -Phenylbutylamin wurde aus γ -Phenylbuttersäurenitril durch katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel in methanolischem Ammoniak in guter Ausbeute erhalten. ε -Phenylamylamin erhielten wir nach *J. v. Braun*³⁾ aus dem Benzoylderivat durch Verseifung, wobei, wie wir fanden, durch Anwendung von Schwefelsäure an Stelle von Salzsäure die Verwendung eines Bombenrohres unnötig wird.

Das Problem der komplexchemischen Ähnlichkeit ist, wie früher¹⁾ erwähnt, insbesondere im Bereich der Oxin-ähnlichen Verbindungen verfolgt worden, die sowohl analytisch als auch biologisch prüfbare Eigenschaften besitzen. Eine Oxin-ähnliche Struktur weist als Isoalloxazin-Derivat das Vitamin B₂ (Riboflavin) (II) auf⁴⁾. Tatsächlich hat *A. Albert*⁵⁾ nachgewiesen, dass Riboflavin mit Metallionen in Lösung Chelatkomplexe bildet. Später gelang *W. O. Foye & W. E. Lange*⁶⁾ die Isolierung solcher Komplexe als Festkörper.



Um an einem Modell die Beziehung zwischen Komplexbildung und biologischer Wirkung studieren zu können, stellten wir 6,8-Dihydroxy-1,7-naphtyridin (III)⁷⁾ dar, eine Verbindung, die mit Riboflavin die komplexbildende Struktur gemeinsam hat und von der daher die Bildung eines ähnlichen Chelatkomplexes anzunehmen war.



³⁾ *J. v. Braun*, Ber. deutsch. chem. Ges. **43**, 2842 (1910).

⁴⁾ Vgl. *P. Hemmerich, S. Fallab & H. Erlenmeyer*, Helv. **39**, 1242 (1956).

⁵⁾ Biochem. J. **47**, 27 (1950).

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **76**, 2199 (1954).

⁷⁾ Über ähnliche Verbindungen s. *A. Albert & A. Hampton*, J. chem. Soc. **1952**, 4985.

Zur Darstellung von III führten wir den Dimethylester der β -Homochinolinsäure (IV)⁸⁾ durch Umsetzung mit methanolischem Ammoniak in das noch unbekannte Diamid V über, das durch Kochen in *n*-Amylalkohol unter Ammoniakentwicklung das 6,8-Dihydroxy-1,7-naphtyridin (III) vom Smp. 229–231° ergab.

Experimenteller Teil.

δ -Phenylbutylamin, $\text{Ni}(\text{CN})_2$. 150 cm³ bei 0° mit NH_3 gesättigter Methylalkohol werden mit 29 g γ -Phenylbuttersäurenitril⁹⁾ versetzt. Nach Zugabe von 3 g Raney-Nickel wird bei einem H_2 -Druck von 75 Atm. bei 26° 5 Std. hydriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird bei 14 mm unter CO_2 -Ausschluss destilliert. Das Destillat wird in Äther aufgenommen und die Lösung mit 10-proz. HCl extrahiert. Beim Versetzen der salzsauren Lösung mit konz. NaOH scheidet sich das Amin als Öl ab. Es wird in Äther aufgenommen. Fraktionierung bei 14 mm ergibt 26 g (87%) δ -Phenylbutylamin vom Sdp. 114–116°.

0,5 g Aminhydrochlorid in 5 cm³ Wasser werden unter Umschütteln mit 9 cm³ ammoniakalischer Nickelcyanidlösung¹⁾ versetzt. Der sofort ausfallende Komplex wird abfiltriert, mit 0,5-n. NH_3 , Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und 15 Tage bei Atmosphärendruck über KOH getrocknet. Hellviolette, mikrokristalline Pulver. Der Komplex ist in 2-n. NH_3 gut löslich.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Ni}$	Ber. C 55,44	H 5,82	N 16,17%
	Gef. „ 55,31	„ 5,94	„ 15,94%

ϵ -Phenylamylamin, $\text{Ni}(\text{CN})_2$. 0,45 g ϵ -Phenylamylamin, erhalten durch 5stündiges Kochen des *N*-Benzoylderivates³⁾ mit 70-proz. H_2SO_4 unter Rückfluss im Ölbad von 165°, werden in einer Mischung von 1,4 cm³ 2-n. H_2SO_4 und 4 cm³ Wasser gelöst und unter Schütteln tropfenweise mit 9,3 cm³ der ammoniakalischen $\text{Ni}(\text{CN})_2$ -Lösung versetzt. Der sich sofort bildende Niederschlag wird abgesaugt, wie oben gewaschen, und 5 Tage bei 14 mm über KOH getrocknet. Hellblaues, mikrokristallines Pulver.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Ni}$	Ber. C 56,95	H 6,25	N 15,38%
	Gef. „ 56,41	„ 6,20	„ 15,58%

ϵ -Phenylhexylamin, $\text{Ni}(\text{CN})_2$. Die Lösung von 1 g Amin¹⁰⁾ in einer Mischung von 5,65 cm³ 1-n. HCl und 6 cm³ Wasser wird mit 19 cm³ der ammoniakalischen $\text{Ni}(\text{CN})_2$ -Lösung versetzt. Man saugt ab, wäscht wie üblich und trocknet 60 Std. bei 14 mm über KOH. Hellblaues mikrokristallines Pulver.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{Ni}$	Ber. C 58,38	H 6,65	N 14,59%
	Gef. „ 58,65	„ 6,66	„ 14,61%

(β -Phenyläthylamin)₄, $\text{Ni}(\text{CNS})_2$ (I). Zu 2 g Nickelsulfat in 8 cm³ Wasser gibt man nacheinander 1,49 g Kaliumrhodanid in 4 cm³ Wasser, 8 cm³ konz. NH_3 und 4 cm³ Wasser, lässt ½ Std. bei 0° stehen und filtriert über Glaswolle.

10 cm³ der erhaltenen Lösung werden unter Schütteln zu einer Lösung von 0,5 g β -Phenyläthylaminhydrochlorid in 4 cm³ Wasser getropft. Der sofort ausfallende, lila gefärbte Komplex wird abfiltriert, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und 48 Std. über KOH bei Atmosphärendruck getrocknet.

$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{S}_2\text{Ni}$	Ber. C 61,91	H 6,72	N 12,74%
	Gef. „ 61,27	„ 6,69	„ 12,72%

⁸⁾ K. Miescher & H. Kägi, Helv. **24**, 1471 (1941).

⁹⁾ Vgl. auch W. H. Carothers, C. F. Bickford & G. J. Heerwitz, J. Amer. chem. Soc. **49**, 2912 (1927).

¹⁰⁾ J. v. Braun, Ber. deutsch. chem. Ges. **44**, 2874 (1911).

6,8-Dihydroxy-1,7-naphtyridin (III). Zu 250 cm³ bei 0° mit NH₃ gesättigtem Methanol gibt man 20 g β -Homochinolinsäure-dimethylester (IV)⁸) und lässt 3 Tage gut verschlossen stehen. Der grüne Niederschlag wird abgenutscht, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und bei 14 mm über H₂SO₄ getrocknet. Das so erhaltene rohe Diamid V konnte nicht umkristallisiert werden, da es sich schon beim Erwärmen in Lösung auf 40° unter NH₃-Entwicklung zersetzt.

13 g rohes Diamid wurden in 350 cm³ n-Amylalkohol unter Rückfluss gekocht. Nach 2 Std. ist die NH₃-Entwicklung beendet. Aus der heiss filtrierten, dunkelbraunen Lösung kristallisiert beim Erkalten ein brauner Niederschlag. Aus n-Amylalkohol braune Kristalle vom Smp. 229–231°. Gut löslich in Wasser und niederen Alkoholen, unlöslich in Äther, Benzol, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff.

C ₈ H ₆ O ₂ N ₂	Ber. C	59,26	H	3,73	N	17,28%
	Gef. „	59,37	„	3,74	„	17,19%

Die Analysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt (E. Thommen).

Zusammenfassung

Einige weitere Komplexe vom Typus R–NH₂Ni(CN)₂ wurden aus den entsprechenden Aminen und ammoniakalischer Ni(CN)₂-Lösung gewonnen. Weiterhin wurde das im Komplexbildungsvermögen Riboflavin-ähnliche 6,8-Dihydroxy-1,7-naphtyridin synthetisiert.

Curriculum vitae

Ich, *Henri Rey-Bellet*, wurde am 11. Januar 1928 in St. Maurice (Wallis) geboren als Sohn des Edouard Rey-Bellet († 1945), Kaufmann von Val d'Illiez (Wallis) und seiner Frau Ida, geb. Gex.

In St. Maurice besuchte ich von 1934—1939 die Primarschule und von 1939—1947 das Gymnasium und erhielt das Reifezeugnis im Sommer 1947.

Im Wintersemester immatrikulierte ich mich an der Universität Basel, um Chemie zu studieren. Als Nebenfächer wählte ich Mineralogie, physikalische Chemie und Physik.

Im Februar 1950 legte ich nach Beendigung der anorganischen Studien das Vorexamen in anorganischer Chemie bei Herrn Prof. Erlenmeyer ab. Anschliessend besuchte ich das organisch-chemische Praktikum in der unter der Leitung von Herrn Prof. T. Reichstein stehenden Anstalt für Organische Chemie. Die Abschlussprüfung bei den Herren Prof. C. Grob und Prof. M. Brenner legte ich im April 1953 ab, das Vorexamen in Farbenchemie bei Herrn Prof. R. Wizinger.

Die vorliegende Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. H. Erlenmeyer begann ich im Sommer 1953 und beendete sie im Herbst 1955.

Seit dem Sommersemester 1954 bin ich als Unterrichtsassistent im analytisch-chemischen Praktikum für Studierende der Medizin tätig.

Im Verlaufe meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren und Dozenten:

M. Brenner, H. Dahn, H. Erlenmeyer, C. A. Grob, P. Huber, W. Kuhn, E. Miescher, T. Reichstein, M. Reinhard, R. Wizinger.

Allen diesen Herren danke ich für ihre Bemühungen.

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. H. Erlenmeyer, für sein stetes Interesse und Wohlwollen sowie seinem Assistenten, Herrn Dr. B. Prijs für seine zahlreichen Ratschläge aussprechen.

